

論文要旨

区分	甲	論文提出者	藤 本 啓 貴
論文題目	サリドマイドとボルテゾミブの投与は腫瘍の血管新生を抑制するが抜歯窩治癒には影響しない (Combined administration of thalidomide and bortezomib suppresses angiogenesis in tumors but has no negative impact on tooth extraction socket healing)		
<div>研 究 目 的</div> <p>近年、ボルテゾミブ（Velcade）、サリドマイド（Thalidomide）、ゾレドロネート（Zometa）の併用が骨髄形質細胞の癌である多発性骨髄腫の治療に使用され成果をあげている。一方、多発性骨髄腫で加療中のコホートでは顎骨壊死を起こすリスクが高いこともわかっている。ボルテゾミブはプロテアソーム阻害因子で細胞死を誘導、サリドマイドは血管新生を抑制、ゾレドロネートは骨吸収を強く抑制する。このように、抗癌剤の多くは血管新生抑制作用や細胞増殖阻害作用を持ち、薬剤は腫瘍だけでなく健常組織にも少なからず影響を与えると考えられる。血管新生は創傷治癒に不可欠なイベントであり、腫瘍の成長と転移においても大きな役割を果たすので、血管新生の選択的阻害は腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。悪性腫瘍の治療に承認されている血管新生抑制剤は腫瘍をターゲットにしており、通常の創傷治癒においては最小限の影響、あるいは、影響を全く与えないのが理想である。しかしながら、抗癌剤である血管新生抑制剤が、通常の創傷治癒、とくに抜歯窩の治癒に与える影響についてはよくわかっていない。そこで本研究では、強い血管新生抑制作用をもつサリドマイドが、癌組織と健常口腔組織の治癒に与える影響を検討した。</p> <div>材料および方法</div> <p>プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブと血管新生抑制剤サリドマイドは併用し（VT）、ビスフォスフォネート製剤のゾレドロネート（ZA）も使用した。B16F10メラノーマ細胞を培養し、7週齢の雌性C57BL/6マウス（n=21）に皮下接種した。7匹のマウスにVTを、次の7匹にVT+ZAを、残りのマウスには溶液（CL）のみを投与した。15日後に屠殺し、腫瘍の大きさを記録、組織切片を作製しvWFの免疫染色をおこない血管を調べた。血液ではCD31(+)CD309(+) 細胞をフローサイトメトリーで定量し血管内皮前駆細胞数を分析した。7週齢のマウス（n=21）を3グループに分け、それぞれにVT, VT+ZA, CLを投与した。3週後に上顎第一大臼歯の抜歯を全身麻酔下でおこない、抜歯窩の治癒を<i>in vivo</i>マイクロCTを使って毎週解析した。抜歯4週後にマウスを屠殺し、抜歯窩の組織切片を作製、vWFの免疫染色を行い血管新生を評価した。</p> <div>結 果</div> <p>本研究では、血管新生抑制剤であるサリドマイドとボルテゾミブの混合投与（VT）が通常の組織創傷治癒で血管新生を抑制するのかが検討した。その結果、VTを投与したマウスの腫瘍は小さく、vWF(+)、また血中の血管内皮前駆細胞数も有意に減少し、VTの血管新生抑制効果が強く認められた。VTにZAを追加投与しても血管内皮前駆細胞数には影響を与えなかった。抜歯窩では抜歯後1週のVTとVT+ZAではコントロールに比べて骨量数が有意に減少したが、抜歯後2週目以降ではグループ間に差は認められなかった。顎骨壊死様治癒不全は起こらなかった。</p> <div>考 察</div> <p>健常組織の創傷治癒における血管新生は生体によって細かく制御されている。すなわち、血管新生、不要血管の除去、そして血管過多を防ぐための血管新生抑制、これらが時間的にも空間的にも繊細に制御されて組織の治癒・修復は進行していく。このような微細な調節メカニズムは腫瘍増殖中の血管新生には存在しない。腫瘍の血管は、正常な創傷の血管とは構造および機能が異なる。漏洩が起こり易く、不均一に分布し、同一の血管内でさえ血流方向が変わることが知られている。また、腫瘍増殖が血液供給を上回ると壊死が起こり虚血ゾーンが腫瘍内部に形成される。これらは正常な創傷治癒では起こらない。したがって、腫瘍組織での血管形成と正常組織創傷治癒部での血管形成は大きく異なる。本研究で薬剤が腫瘍と抜歯窩で異なる作用を示したのは、この違いに起因するかもしれない。</p> <div>結 論</div> <p>本研究から、サリドマイドとボルテゾミブの併用療法がもつ血管新生抑制作用は、腫瘍増殖時の血管新生を強く抑制するが、健常な口腔内の抜歯窩治癒には影響を与えないことが示唆された。</p>			